

氏名	山 上 博 一		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 3945 号		
学位授与年月日	平成13年 3 月23日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	Trehalose 6,6'-dimycolate (Cord factor) of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> induces foreign-body- and hypersensitivity-type granulomas in mice (結核菌由来コードファクターはマウスに異物性および過敏性肉芽腫を誘導する)		
論文審査委員	主 査 教 授 小林 和夫	副主査 教 授 荒川 哲男	
	副主査 教 授 小倉 壽		

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】結核菌細胞壁は脂質を豊富に含有し、特に、trehalose 6,6'-dimycolate (TDM) /コードファクターは結核菌表層に特徴的な糖脂質成分である。結核菌感染による病変形成として、肉芽腫炎症が特徴的であるが、病原因子-宿主関係による病変形成機序では未解明の部分が多い。本研究では、TDMに対する免疫および炎症応答における分子機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】BALB/cや無胸腺ヌードマウスを用い、結核菌死菌を含む完全Freundアジュバントで免疫後、細胞性免疫発現の指標として、遅滞型足蹠腫脹反応を評価した。TDMを静脈内投与し、肉芽腫炎症を病理形態学的に、さらに、病変部におけるサイトカインの蛋白発現を酵素抗体法により、評価した。

【結果】TDMは遅延型足蹠腫脹反応を惹起し、かつ、免疫群において非免疫群に比し、有意に増強していた。ヌードマウスにおける遅延型足蹠腫脹反応は免疫群と非免疫群間で有意差を認めなかった。BALB/cマウスにおいて TDM静脈内投与は肉芽腫炎症を誘導したが、免疫群は非免疫群に比し、顕著であった。他方、ヌードマウスでは免疫による肉芽腫炎症の増強は認めなかった。病変構成細胞として、免疫群で CD4陽性細胞が有意に増加していた。病変部サイトカイン解析では早期に単球走化性ケモカイン(マクロファージ炎症性蛋白-1 α や単球走化性蛋白-1)および炎症惹起性サイトカイン(インターロイキン1や腫瘍壊死因子- α)、その後、細胞性免疫誘導性サイトカイン(インターロイキン12やインターフェロン γ)の蛋白発現を認めたが、何れのサイトカインも免疫群は非免疫群に比し、高値を示した。

【結論】結核菌由来TDMは非特異的異物性炎症応答のみならず、特異性および記憶を特徴とする細胞性免疫応答も惹起すること、さらに、T細胞依存性抗原であることが判明した。すなわち、結核性肉芽腫炎症は異物性および過敏性機序の関与した混合性病変である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

結核菌細胞壁は脂質を豊富に含有し、特に、trehalose 6,6'-dimycolate (TDM) /コードファクターは結核菌表層に特徴的な糖脂質成分である。結核病変として、肉芽腫炎症が特徴的であるが、病原因子-宿主関係を基盤とした病変形成機序には未解明の部分が多い。著者は TDMに対する免疫および炎症応答を解析し、結核性肉芽腫炎症の分子機構を解明した。

BALB/cや無胸腺ヌードマウスを用い、結核菌死菌を含む完全Freundアジュバントで免疫後、細胞性免疫

発現の指標として、遅滞型足蹠腫脹反応を評価した。TDMを静脈内投与し、肉芽腫炎症を病理形態学的に、さらに、病変部におけるサイトカインの蛋白発現を酵素抗体法により、評価した。

TDMは遅延型足蹠腫脹反応を惹起し、かつ、免疫群において非免疫群に比し、TDM誘導性遅延型足蹠腫脹反応は有意に増強していた。ヌードマウスにおける遅延型足蹠腫脹反応は免疫群と非免疫群間で有意差を認めなかった。BALB/cマウスにおいてTDM静脈内投与は肉芽腫炎症を誘導したが、免疫群は非免疫群に比し、顕著であった。他方、ヌードマウスでは免疫による肉芽腫炎症の増強は認めなかった。病変構成細胞として、免疫群でCD4陽性細胞が有意に増加していた。病変部サイトカイン解析では早期に単球走化性ケモカイン（マクロファージ炎症性蛋白-1 α や単球走化性蛋白-1）および炎症惹起性サイトカイン（インターロイキン1や腫瘍壊死因子- α ）、その後、細胞性免疫誘導性サイトカイン（インターロイキン12やインターフェロン- γ ）を認めたが、何れのサイトカインも免疫群は非免疫群に比し、高値を示した。

結核菌由来TDMは非特異的異物性炎症応答のみならず、特異性および記憶を特徴とする細胞性免疫応答も惹起すること、さらに、T細胞依存性抗原であることが判明した。すなわち、結核性肉芽腫炎症は異物性および過敏性機序の関与した混合性病変であることを証明した。これらの知見は結核性肉芽腫炎症の成因や制御機構の解明に寄与し、よって、著者は博士（医学）の学位を授与されるに値すると判定される。